

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ДИТИЛІН-БІОЛІК, розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл
МНН – suxamethonium

VI. 2.1. Огляд епідеміології захворювання

Міорелаксації при інтубації трахеї, ендоскопічних процедурах (bronхо-, езофаго-, ларинго-, цистоскопії), короткочасних операціях, що потребують міорелаксації (вправлення вивихів, репозиція уламків кістки)

Метою передопераційної підготовки хворих є безпечно та ефективно проведення ендоскопічних досліджень і операцій. Один з етапів – проведення анестезії. Поряд з методами місцевої анестезії в сучасній ендоскопії широко використовують також загальне знеболювання (неінгаляційний, інгаляційний і комбінований наркоз). Його застосування показано: у дітей раннього віку; у хворих з порушеною і лабільною психікою; при травматичних і болючих ендоскопічних втручаннях. Інтубація трахеї (введення в трахею інтубаційних трубок) – найбільш широко використовуваний прийом для доступу до дихальних шляхів при проведенні загальної анестезії. Ендотрахеальний (інтубаційний) наркоз в даний час є основним видом інгаляційного наркозу при виконанні великих, травматичних порожнинних операцій, потребуючих міорелаксації.

Ендоскопічні втручання (візуальні дослідження через природні шляхи) включають ларингоскопію, езофагоскопію, бронхоскопію, цистоскопію.

Вивихом називають стійке зміщення суглобових кінців кісток з пошкодженням капсули і частковою або повною втратою функцій суглоба. Традиційний метод лікування передбачає вправлення вивиху з наступною іммобілізацією кінцівки на термін 3-4 тижні. При застарілих вивихах вправлення можливо тільки за допомогою оперативного втручання. Вправлення вивиху в великих суглобах (плечовий, кульшовий, колінний) краще проводити під наркозом. При переломі відбувається порушення цілісності кістки. Репозиція (вправлення) – один з обов'язкових складових лікування переломів, – це встановлення кісткових уламків в анатомічно правильному становищі, яке забезпечує правильне їх зростання. Безумовними перевагами оперативного методу лікування переломів є ідеально точна репозиція відламків і надійна їх іммобілізація, що дозволяє навантажувати кінцівку набагато раніше, ніж утворюється міцна кісткова мозоль. Крім того, в деяких випадках без хірургічної операції зростання перелому домогтися просто неможливо, наприклад, при інтерпозиції м'яких тканин. Хірургічна операція обов'язково проводиться із застосуванням наркозу.

Підтримання міоплегії при оперативних втручаннях (гінекологічних, торакальних, абдомінальних)

На частку операцій з приводу захворювань і травм органів черевної порожнини припадає понад 60% всіх оперативних втручань, які виконуються в хірургічних стаціонарах.

Особливості анестезіологічного забезпечення гінекологічних операцій обумовлені топографо-анатомічним розташуванням внутрішніх статевих органів і наявністю у більшості оперованих жінок іншої патології. Серед жінок частіше, ніж у чоловіків відзначається непереносимість лікарських препаратів, в тому числі анестетиків.

Торакальна хірургія включає в себе різні за характером оперативні втручання на легенях, серці, кровоносних судинах, органах середостіння. Внутрішньогрудинні операції супроводжуються порушенням дихання і кровообігу, які обумовлені обструкцією дихальних шляхів слизом, кров'ю, а в деяких ситуаціях і гноем, ураженням дихальної мускулатури, колапсом легені, крововтратою, шокогенними реакціями на травму серця і легенів.

Для допомоги в управлінні диханням анестезіолог вводить міорелаксанти, щоб розслабити м'язи гортані і м'язи живота. Міорелаксанти мають два основних корисних ефекти. Вони полегшують анестезіологу проведення ендотрахеальної трубки через рот (або в деяких випадках через ніс) в трахею (інтубація трахеї). Хірургу важко оперувати, якщо м'язи

живота не розслаблені. Те ж саме відноситься і до інших операцій, наприклад, на стегні або на грудній клітині. Застосування міорелаксантів дозволяє хірургу виконувати безліч операцій без пошкодження м'язових волокон.

Правець – специфічна форма ранової інфекції, що спричиняється анаеробною спороносною паличкою (*Clostridium tetani*) та проявляється тяжкою загальною інтоксикацією організму з переважним ураженням нервової системи. Щорічно в світі від правця помирає близько 250 тис. осіб, летальність при правці сягає 80 %. Хоча рівень захворюваності на правець в Україні є невисоким (щорічно реєструється 10-16 випадків), 30-50 % хворих помирають навіть при використанні сучасних методів лікування. Серед причин летальності при правці перше місце посідають легеневі ускладнення (пневмонія, набряк легенів), на другому місці ускладнення з боку серцево-судинної системи (серцево-судинна недостатність, первинний судинний колапс). У деяких випадках причиною смерті є сепсис як результат вторинних гнійних ускладнень.

Основною причиною правця в мирний час є побутові травми, здебільшого мікротравми нижніх кінцівок, з приводу яких потерпілі не звертаються за медичною допомогою. Невелика частка припадає на сільськогосподарські, виробничі травми, кримінальні аборти. Вхідними воротами правця є пошкоджені покриви шкіри і слизові: садна, рани, занози, опіки і відмороження. Захворюваність має різко виражений сезонний характер (з кінця квітня по жовтень включно), що обумовлено певним циклом життєдіяльності збудника.

Лікування правця у теперішній час полягає у реаніматологічних заходах. Успіх лікування значною мірою залежить від ранньої діагностики та вмілого застосування сучасних заходів протисудомної терапії (нейроплегіків, міорелаксантів), штучної вентиляції легенів.

VI. 2.2. Резюме результатів лікування

Впровадження в клінічну анестезіологію м'язових релаксантів стало одним з найбільш значних досягнень анестезіології ХХ століття. Досягнення нейром'язової блокади дозволило одночасно вирішити важливі завдання: повне знерухомоття і розслаблення м'язів хворого (це забезпечує комфортні умови для виконання любых оперативних втручань); можливість проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ), що дозволяє повноцінно управляти газообміном; полегшення інтубації трахеї; запобігання м'язового тремтіння. Крім того, м'язові релаксанти дозволили вирішити важливу проблему, що входить в компетенцію реаніматології, а саме – запобігання спазмів м'язів при правці.

Лікарський засіб (ЛЗ) **ДИТИЛІН-БІОЛІК** в якості діючої речовини містить дитилін. Клінічні випробування дитиліна проводилися в 1955 році в СРСР. В клінічній практиці препарат застосовується більше 60 років і є добре вивченим лікарським засобом. Дитилін чинить швидку і короткочасну дію, завдяки чому активно застосовується з метою міорелаксації при інтубації трахеї, ендоскопічних процедурах (бронхо-, езофаго-, ларинго-, цистоскопії), короткочасних операціях, що потребують міорелаксації (вправлення вивихів, репозиція уламків кістки), для підтримання міоплегії при оперативних втручаннях (гінекологічних, торакальних, абдомінальних), усунення судом при правці у дорослих та дітей віком від 1 року.

З урахуванням вищезазначеного та інформації, доступної з наукової літератури, можна зробити висновок, що ЛЗ **ДИТИЛІН-БІОЛІК** є ефективним та безпечним лікарським засобом при застосуванні за затвердженими показаннями.

VI. 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає невідомих даних щодо ефективності лікування.

VI. 2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Підвищена чутливість до препарату, анафілактичний шок	<p>Алергічні реакції організму пацієнта на ліки зустрічаються в практиці лікаря будь-якої спеціальності. Поширеність їх пов'язана зі збільшенням споживання ліків населенням і несприятливими екологічними чинниками, що порушують діяльність імунної системи.</p> <p>Анафілактичний шок – це алергічна реакція негайного типу, що супроводжується небезпечними для життя клінічними проявами (різким зниженням артеріального тиску, порушенням діяльності центральної і периферичної нервової систем, ендокринними розладами, дихальною недостатністю тощо).</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК, включаючи заборону застосування препарату у пацієнтів з підвищеною чутливістю до компонентів препарату та препаратів, які підвищують чутливість до суксаметонію*.</p> <p><i>Примітки*</i> Інформація щодо заборони застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК у пацієнтів з підвищеною чутливістю до компонентів препарату, а також препаратів, які підвищують чутливість до суксаметонію при їх одночасному застосуванні, включена в інструкцію для медичного застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК (розділ <u>«Протипоказання»</u>).</p> <p>Інформація щодо особливостей застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК при відомій гіперчутливості до інших міорелаксантів чи до будь-якого з компонентів загальної анестезії включена в інструкцію для медичного застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК (розділ <u>«Особливості застосування»</u>).</p> <p>Інформація щодо можливого виникнення підвищеної чутливості до препарату, анафілактичного шоку, клінічних проявів підвищеної чутливості з боку шкіри та підшкірних тканин як можливих побічних реакцій при застосуванні ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ <u>«Побічні реакції»</u>).</p> <p>ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК відпускається за рецептом (розділ <u>«Категорія відпуску»</u>).</p>

<p>Брадикардія</p>	<p>Брадикардія – це сповільнення частоти серцевих скорочень внаслідок зниження функції клітин водія ритму першого порядку – синусового вузла. Види брадикардій: нейрогенна (вагусна); ендокринна; токсична; лікарська; міогенна (органічна); конституційно-сімейна.</p>	<p>Враховання рекомендацій щодо застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК, включаючи попереднє введення атропіну з метою запобігання виникнення брадикардії у здорових пацієнтів (дорослих і дітей)*.</p> <p><i>Примітки*</i> Інформація щодо можливості виникнення брадикардії у здорових пацієнтів, якої можна запобігти попереднім внутрішньовенним введенням атропіну – включена в інструкцію для медичного застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Інформація щодо можливості виникнення побічної реакції у вигляді брадикардії при застосуванні ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Побічні реакції»).</p> <p>ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК відпускається за рецептом (розділ «Категорія відпуску»).</p>
<p>Пролонговане пригнічення дихання, пов'язане з порушенням активності холінестерази плазми крові (генетично зумовлений дефіцит холінестерази або атипова активність холінестерази плазми крові внаслідок певних захворювань або лікарських взаємодій та хімічних сполук)</p>	<p>В організмі людини дитилін швидко руйнується ферментом псевдохолінестеразою, через що ефект дитиліну є короткочасним. Порушення активності холінестерази може призвести до подовження терміну дії препарату та викликати тривалу зупинку дихання.</p> <p><u>Причинами зниження активності холінестерази є:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Спадкові фактори</u> (генетично зумовлений дефіцит холінестерази) <u>Придбані фактори:</u> - внаслідок певних захворювань (включаючи вагітність та післяпологовий період; тяжкий перебіг правця, туберкульозу, інших тяжких та/або хронічних інфекційних захворювань; масивні опіки; злоякісні новоутворення; хронічну анемію, недоїдання; гостру або хронічну ниркову недостатність; аутоімунні захворювання: мікседему, 	<p>Враховання рекомендацій щодо особливостей застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК у пацієнтів із зниженою активністю холінестерази плазми крові, включаючи інформацію щодо лікарських речовин та хімічних сполук, які зменшують її активність*.</p> <p><i>Примітки*</i> Інформація щодо захворювань та патологічних станів, пов'язаних зі зниженою активністю холінестерази плазми крові (гостра печінкова недостатність, атипова активність холінестерази плазми крові), внаслідок чого підвищується ризик пролонгованої зупинки дихання та які є протипоказанням до застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Інформація щодо лікарських речовин та хімічних сполук, які зменшують активність холінестерази в плазмі крові, чим підвищують інтенсивність та тривалість міорелаксувальної дії дитиліну (суксаметонію йодиду) та лікарських засобів, які можуть негативно вплинути на активність холінестерази в плазмі крові при застосуванні ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК – включена в інструкцію для медичного</p>

	<p>колагенові захворювання; після масивного переливання плазми; після проведення плазмаферезу; захворювання печінки, кахексію, заборону застосування при гострій печінковій недостатності); - або внаслідок <u>застосування ряду лікарських препаратів та хімічних сполук</u> (наприклад, неостігміну, піридостигміну, цитотоксичних лікарських засобів, кетаміну, глюкокортикоїдів у високих дозах, оральних контрацептивів та деяких інших препаратів, що вказані в інструкції для медичного застосування ЛЗ Дитилін-Біолік).</p>	<p>застосування (<u>розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»</u>).</p> <p>Інформація щодо особливостей застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК у пацієнтів, які мають успадковану знижену активність холінестерази плазми крові та під час станів, які супроводжуються зниженням активності холінестерази (вагітність та післяпологовий період; тяжкий перебіг правця, туберкульозу, інших тяжких та/або хронічних інфекційних захворювань; масивні опіки; злоякісні новоутворення; хронічна анемія, недоїдання; термінальні стадії печінкової недостатності; гостра або хронічна ниркова недостатність; аутоімунні захворювання: мікседема, колагенові захворювання; після масивної трансфузії плазми; після проведення плазмаферезу), а також необхідність обережності при застосуванні препарату у разі захворювань печінки, кахексії) – включена в інструкцію для медичного застосування (<u>розділ «Особливості застосування»</u>).</p> <p>Інформація щодо можливості виникнення «подвійного блоку» при застосуванні великих доз ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК та застосування препаратів, що купірують ці стани – включена в інструкцію для медичного застосування (<u>розділ «Особливості застосування»</u>).</p> <p>Інформація щодо особливостей застосування ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК у період вагітності у зв'язку із зниженням синтезу холінестерази у цей період – включена в інструкцію для медичного застосування (<u>розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»</u>).</p> <p>Інформація щодо наслідків передозування при застосуванні ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК та особливостей лікування в цьому випадку – включена в інструкцію для медичного застосування (<u>розділ «Передозування»</u>).</p> <p>Інформація щодо можливості виникнення побічної реакції у вигляді апное та пролонгованого паралічу дихальних м'язів і при застосуванні ЛЗ ДИТИЛІН-БІОЛІК – включена в інструкцію для медичного застосування (<u>розділ «Побічні реакції»</u>).</p>
--	--	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Зупинка серця	Під зупинкою серця розуміють різке пригнічення або повне припинення серцевих скорочень (асистолія) або фібриляцію шлуночків (швидкий, нерегулярний ритм, що виникає в шлуночках – таке порушення ритму серця вважається загрозливим життю). Випадки зупинки серця під час загальної анестезії – рідкісні.
Рабдоміоліз	Рабдоміоліз – це клініко-лабораторний синдром, що виникає в результаті пошкодження скелетних м'язів після вивільнення міоцитів клітки в плазму. Рабдоміоліз є однією з провідних причин розвитку гострої ниркової недостатності.
Гіпертермія	Гіпертермія (злаякісна гіпертермія) – це потенційно небезпечне фатальне ускладнення загальної анестезії. В основі захворювання є генетичний дефект. Основною групою ризику виникнення гіпертермії є особи з таким захворюванням в анамнезі чи наявність захворювання у близьких родичів.
Застосування у пацієнтів з очними розладами, асоційованими з підвищенням внутрішньоочного тиску (глаукома, відкриті травми ока)	Глаукома – велика група очних захворювань, що характеризується постійним або періодичним підвищенням внутрішньоочного тиску вище прийняттого для даної людини рівня (в нормі 10-20 мм рт. ст.). Відкриті травми ока викликають у ряді випадків тяжкі ушкодження різних структур ока з одночасним підвищенням внутрішньоочного тиску. Застосування дитиліну в офтальмохірургії викликає підвищення внутрішньоочного тиску, що тягне за собою ряд небажаних наслідків. У пацієнтів з проникаючою травмою ока застосування дитиліну може спровокувати випадіння райдужної оболонки, кришталика, склоподібного тіла і повну втрату зору; при глаукомі застосування суксаметонію може стати причиною дисфункції і атрофії сітківки, тому застосування дитиліну протипоказане при цих станах.
Застосування у пацієнтів з нейром'язовими захворюваннями (міастенії, міопатії)	Нервово-м'язові захворювання (НМЗ) вимагають специфічного підходу до проведення анестезії в періопераційному періоді. Багато НМЗ (міастенія, міопатія) супроводжуються м'язовою слабкістю, хронічною компенсованою респіраторною дисфункцією, а при гострих хірургічних захворюваннях можуть викликати гостру дихальну недостатність, що значно ускладнює роботу анестезіолога-реаніматолога. При використанні дитиліну (суксаметонію) у пацієнтів із НМЗ може виникати гіперкаліємія, пов'язана з ризиком летального наслідку, тому застосування дитиліну протипоказане при міастенії, міопатії скелетних м'язів. Пацієнти з міастенічним синдромом Ітона — Ламберта більш чутливі до дії суксаметонію, що може вимагати зниження дози препарату.
Гіперкаліємія, пов'язана з нирковою недостатністю, великими травмами, опіками, при паралічі	Гіперкаліємія більше 5,5 ммоль/л є потенційно небезпечним для життя станом. Дитилін (суксаметоній) під час оперативних втручань підвищує концентрацію калію в плазмі (приблизно на 0,5 ммоль/л). Стани, при яких може посилюватися дитилін-індукована гіперкаліємія: ниркова недостатність, опіки, параплегія, геміплегія, великі травми, довготривала іммобілізація. Тому заборонено застосування дитиліну при вказаних патологіях.

скелетних м'язів, довготривалій іммобілізації	
Застосування у пацієнтів із анемією	Анемія додатково збільшує навантаження на серце для підтримки оксигенації тканин з подальшим підвищенням ризику виникнення гострої серцевої та дихальної недостатності. Безпосередньо після екстубації і при переведенні хворого з операційної в середньому у 12-41% хворих спостерігається залишкова кураризація (неповноцінне відновлення функції дихальної мускулатури). Один з головних механізмів компенсації у хворих на анемію – задишка – може виявитися неспроможним при явищах залишкової кураризації і слабкості дихальної мускулатури. Анемія знижує толерантність навіть до незначної кисневої недостатності і посилює тяжкість стану пацієнта. Тому заборонено застосування дитиліну при важких анеміях.
Застосування у пацієнтів з гіпокаліємією	При гіпокаліємії, коли може розвиватися значне зниження м'язового тону з порушенням функції дихальної мускулатури, застосування суксаметонію може спровокувати пролонговану зупинку дихання.

ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей до 1 року	Препарат застосовувати дітям віком від 1 року.
Застосування у період годування груддю	Немає даних щодо здатності препарату проникати в грудне молоко.

VI. 2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

У лікарського засобу **ДИТИЛІН-БІОЛІК** є інструкція для його медичного застосування, що містить інформацію про застосування препарату, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

VI. 2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ **ДИТИЛІН-БІОЛІК**, в післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ **ДИТИЛІН-БІОЛІК** за власною ініціативою.

VI. 2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).